med 92

Aus der Universitäts-Frauenklinik Hamburg-Eppendorf
Direktor der Klinik: Prof. Dr. med. G. Schubert

Das histo-chemische Verhalten der Stützsubstanzen des Bindegewebes unter Strahleneinwirkung bei Ratten

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät an
der Universität Hamburg

vorgelegt von
Dietrich Hilweg
aus Brake/Unterweser

Juni 1961

Aus der Universitäts-Frauenklinik Hamburg-Eppendorf
Direktor der Klinik: Prof. Dr. med. G. Schubert

Das histo-chemische Verhalten der Stützsubstanzen des Bindegewebes unter Strahleneinwirkung bei Ratten

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät an
der Universität Hamburg

vorgelegt von
Dietrich Hilweg
aus Brake/Unterweser

Juni 1961

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Angenommen von der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

am: 11. 9. 1961

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

Dekan: Professor Dr. R. Prévôt

Referent: Priv. Doz. Dr. Uhlmann

Korreferent: Prof. Dr. Schubert

Für das Thema dieser Dissertations-Arbeit und für die mir gewährte Unterstützung bei ihrer Verwirklichung möchte ich Herrn Professor Dr. med. Schubert und Herrn Dozent Dr. med. Uhlmann ganz besonders danken.

D i s p o s i t i o n

	Seite
I. Einleitung	3
II . Versuchsanordnung	9
A. Material	9
a. Aus früheren Untersuchungen übernommenes Material	9
1. Implantation	10
2. Versuchsergebnisse	11
b. Eigene Untersuchungen	12
B. Histologisch- histochemische Methodik	13
a. Fixierung	13
b. Einbettung in Paraffin	13
c. Färbe- Methoden	13
III. Ergebnisse	24
Fremdkörperreiz und Strahlenwirkung der implantierten Sr- 9o- Perle auf das ortsständige Gewebe	
a. Die bindegewebige Kapsel	29
b. Die Nekrose- Zone	37
c. Das maligne Tumorgewebe	40
IV. Diskussion	50
V. Zusammenfassung	55
VI. Literaturverzeichnis	57
VII. Lebenslauf	58

I) Einleitung.

Johannes MÜLLER(9) erkannte 1838, fussend auf der neuen Lehre vom Zellaufbau der Organismen, dass auch die krankhaften Geschwülste den gleichen Bildungsgesetzen wie die normalen Gewebe unterworfen sind. Diese These vom zelligen Aufbau der Geschwülste wurde 1863 von Rudolf VIRCHOW(17) durch seine Cellular-Pathologie bestätigt. Seither weiss man, dass Geschwülste, ebenso wie normales Gewebe, aus Zellen, Grund- und Zwischensubstanzen aufgebaut sind.
Dabei werden die Tumorzellen als Geschwulstparenchym vom Stroma der Geschwulst, welches Stützsubstanzen, Grundsubstanzen, ernährende Gefässe und Nerven enthält, unterschieden. Das Verhältnis dieser beiden Gewebsbestandteile und die mehr oder weniger fortgeschrittene Differenzierung der Zellen hinsichtlich Form und Leistung spielen bei der Beurteilung eines Tumors eine wichtige Rolle. Dies trifft besonders für die Unterscheidung zwischen einem

gut- und einem bösartigen Tumor zu.

Eine Geschwulstzelle kann sämtliche Formbesonderheiten, das heisst Differenzierungen ihrer Mutterzellen beibehalten, sie kann sie aber auch vollkommen abstreifen(HAMPERL, 4). Dabei kommen langsam wachsende Geschwülste dem normalen Gewebe gestaltlich am nächsten und werden allgemeinhin als reife Tumoren bezeichnet, während die schnell wachsenden kaum Formbesonderheiten aufweisen, es sind daher unreife Tumoren.

Viele Geschwülste verharren auf einer niederen oder niedersten Differenzierungsstufe und haben darum einen entsprechend hohen Gehalt an undifferenzierten Zellen, die man nicht nach ihrer Art und aus ihrer Herkunft, sondern nur ihrer Form nach bezeichnen kann und sie daher als Spindelzellen, Rundzellen, Polymorphzellen und Riesenzellen bezeichnet. Es ist daher ein besonderes Zeichen der Atypie einer Geschwulst, wenn die Zellen nurmehr nach ihrer Form klassifizierbar sind(LETTERER, 6). Beobachtungen über den Aufbau und auch den mutmasslichen Entstehungsmodus bösartiger Geschwülste konnten bei der Erzeugung von Tumoren im Tierexperiment gemacht werden.

Schon VIRCHOW(17) erfasste die Bedeutung äusserer Einflüsse für die Entstehung von Geschwülsten. Er wies darauf hin, dass Tumoren dort auftreten, wo chronische Reize auf Zellen und Gewebe einwirken. Sind sie aber einmal entstanden, dann ist ihr Wachstum unabhängig von der Wirkung des ursprünglichen Reizes, das heisst es ist gleichgültig, ob er weiter anhält oder aufhört. Diese, heute verlassene, „ Reiz- Theorie" der Geschwulstentstehung hat in der Folgezeit wesentlich zur Aufdeckung zahlreicher geschwulsterzeugender Einflüsse geführt.

So wurden in späterer Zeit chemische Agentien und physikalische Einwirkungen gefunden, die im Tierversuch cancerogen, das heisst krebsauslösend wirken. Wichtig waren hierbei Beobachtungen, die man am Menschen gemacht hatte.

POTT(12) beschrieb schon 1786, dass Schornsteinfeger häufiger an dem sonst so seltenen Hautkrebs des Hodensackes erkrankten, was er auf den durch die Verschmutzung bedingten Reiz zurückführte. Erst 1915 gelang es YAMAGIWA(18) und ICHIKAWA(18), diese Verhältnisse durch langdauernde Teerpinselungen der Kaninchenhaut im Tierversuch zu reproduzieren. Dabei

entstanden Geschwülste, die durchaus dem Hodenkrebs des Menschen entsprachen. Weitere Berufskrebse fanden ihre Erklärung durch die Untersuchung von Stoffen, mit denen diese Menschen laufend in Berührung kamen. Ihre cancerogene Wirkung wurde im Tierversuch fest= gestellt.

Es handelte sich hier in erster Linie um die Blasen= krebse der Anilinarbeiter, die Krebse der Asphalt= arbeiter und die Krebse der Baumwollspinner, deren Haut mit fein verstäubten Mineralölen in Berührung kommt(HAMPERL, 4). KENNAWAY(5) und COOK(2) gelang 1937/ 38 die Isolierung cancerogen wirksamer Stoffe aus dem Teer, die verhältnismässig einfache chemische Strukturen aufwiesen. Es waren Anthrazenabkömmlinge, wie das Benzpyren. Im Tierversuch wirkten schon 0,0004 mg einer solchen Substanz geschwulsterzeugend. Diese aus dem Steinkohlenteer isolierten Stoffe stellten aber nur den Anfang einer langen Reihe sol= cher cancerogen wirkender Substanzen dar, deren Cancerogenität im Tierversuch nachgewiesen werden konnte. Dabei stellte sich heraus, dass ein Stoff nicht nur am Ort seiner Applikation, sondern auch in ent= fernt davon liegenden Organen wirksam werden kann. So erzeugt zum Beispiel das ß- Naphthylamin, mit dem

Anilinarbeiter in Berührung kommen, Geschwülste der Harnblase, die auch im Tierversuch beim Hund reproduzierbar sind.

Neben diesen obengenannten chemischen Agentien gibt es physikalische Noxen, die bei chronischer Einwirkung bei Tier und Mensch geschwulsterzeugend wirken. Hier stehen die Röntgen- und Radiumstrahlen an erster Stelle. Die ersten experimentell erzeugten Strahlengeschwülste wurden 1910 durch MARIE(7) und CLUNET(7) erzeugt und beschrieben. Sie benutzten Röntgen- und Radiumstrahlen. Weitere Versuche dieser Art wurden von BLOCH(1) und SCHÜRCK(14) durchgeführt. Sie stellten in erster Linie Experimente mit Röntgenstrahlen an.
Anlass für diese Untersuchungen war die Beobachtung, dass bei Röntgenologen, die keine oder nur ungenügende Strahlenschutzmassnahmen benutzten, oft bösartige Hautgeschwülste auftraten. Die Beschreibung des Schneeberger- Lungenkrebses brachte dann die Erkenntnis, dass auch radio- aktive Isotope, in Gasform eingeatmet, Lungen- und Bronchialtumoren zu erzeugen vermögen(RAJEWSKY u. Mitarbeiter, 13).
Seither sind zahlreiche Untersuchungen mit natürlichen

und künstlichen radio- aktiven Isotopen durchge= führt worden.

Im Jahre 1959 wurden durch UHLMANN(16) Versuche durchgeführt, die eine Klärung der Beziehungen zwischen Strahlenintensität, Tumorhäufigkeit und Tumorlatenzzeit zum Ziele hatten. Als krebsauslösen= des Agens wurde hierbei die lokal wirksame ß- Strahl= ung des Strontium 90 benutzt.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit soll das histo- chemische Verhalten der Stützsubstanzen des Binde= gewebes unter Einwirkung der ß- Strahlung des Sr- 90 bei Ratten untersucht werden.

A) Material:

a) Aus früheren Untersuchungen übernommenes Material:

Das für die vorliegende Arbeit benutzte Tumor-Material entstammt früheren Untersuchungen an der Universitäts- Frauenklinik Hamburg- Eppendorf.
Es waren bei diesen Versuchen Ratten mit radioaktiven Isotopen lokal bestrahlt worden. Bei den verwendeten Tieren handelte es sich um Ratten aus einem Inzuchtstamm, die unter Standardbedingungen, nämlich gleicher Kost und gleicher Temperatur gehalten wurden. Sie erhielten als Nahrungszusatz ausserdem Nährhefen, Lebertran, Milchpulver und ein Salz- Vitamin-Gemisch.
Als Strahlungsquellen dienten Glasperlen, die aus Strontium- 90- Carbonat mit Glaspulver über Holzkohle zusammengeschmolzen worden waren. Sie wurden anschliessend gewaschen, bis im hierbei verwendeten Wasser keinerlei Aktivität mehr nachweisbar war. Es wurden dann Perlen mit annähernd gleicher Aktivität, gleichem Gewicht und gleicher Grösse ausgewählt.

Im Rahmen dieser Versuchsserie sind drei verschiedene Perlenaktivitäten benutzt worden.

I) 0,5 µc

II) 1,0 µc

III) 2,0 µc

Die Perlen besassen jeweils einen mittleren Durchmesser von drei bis vier Millimeter. Das hierbei verwendete Radium- Isotop Sr- 90 ist ein reiner ß- Strahler und besitzt eine Halbwertszeit von etwa 27 Jahren. Es hat eine relativ geringe Strahlungsenergie und zerfällt in das ebenfalls schwach aktive Yttrium- 90, mit einer Halbwertszeit von 61 Stunden. Sowohl das Sr- 90 als auch das Y- 90 emittieren keinerlei Kerngamma- Strahlen.

1) Implantation.

Es wurde etwa 160 männlichen gleichaltrigen jugendlichen Ratten in Äther- Narkose eine radio- aktive Perle in das lockere Subcutangewebe zwischen Bauchhaut und Muskulatur implantiert.

In zwei- bis vierwöchentlichen Intervallen wurde eine palpatorische und inspektorische Kontrolle der Implantationsstelle durchgeführt, um den Zeitpunkt der ersten makroskopisch erkennbaren Geschwulstbildung festzustellen.

2) Versuchsergebnisse.

Die Ausdehnung des bestrahlten Gewebsvolumens ist durch die maximale Y- 90 ß- Strahlungsreichweite im tierischen Organismus und durch die jeweils verwendete Perlenaktivität bestimmt. Sie beträgt im Durchschnitt elf mm im Abstand von der implantierten Perle; dabei tritt ein Abfall der Dosisstärke in einigen mm Entfernung vom Strahlungsherd entfernt auf.
Erste erkennbare Strahlungsreaktion war in den meisten Fällen eine lokale Alopezie. Diese trat im allgemeinen 25 bis 35 Tage nach Implantationsbeginn auf und zwar in Abhängigkeit von der verwendeten Perlenintensität, wobei die 2,0 µc Perlen die früheren Reaktionen aufwiesen, die Implantate mit einer Intensität von 0,5 µc dagegen erst nach etwa 35 Tagen eine Alopezie in Perlennähe bewirkten. In späteren Stadien traten in vielen Fällen lokale Ulcerationen bzw. Nekrosen auf. Bei einigen Versuchstieren fielen die Perlen, bedingt durch die Gewebsnekrosen, heraus.

Auf Grund der laufenden palpatorischen und inspektorischen Kontrolle der Tiere konnte die Zeitspanne zwischen Implantation und dem Auftreten der ersten makroskopisch erkennbaren Geschwulstbildung bestimmt werden. Diese Zeit wurde als Latenzzeit bezeichnet

und betrug im Mittel 585 Tage in Abhängigkeit von der verwendeten Perlenaktivität. Diese Latenzzeit nahm mit steigender Strahlungsintensität ab, die Tumorhäufigkeit nahm hierbei zu (UHLMANN, 16).

Nur wenige Tiere wurden nach dem Auftreten sicherer Tumoren getötet. Zumeist wurde der Exitus abgewartet und dann der Tumor mit der in den meisten Fällen noch darin enthaltenen Perle in Formalin eingelegt. Bei einigen Tieren war es zu keiner makroskopisch erkennbaren Tumorbildung gekommen, sondern die Perle war entweder spontan oder durch Bildung eines Ulcus an der Implantationsstelle herausgefallen. Auch hier wurden nach dem Tode der Tiere Gewebsstücke aus diesem Bereich zur weiteren Untersuchung entnommen.

b) Eigene Untersuchungen.
Aus dem auf diese Weise gewonnenen Material wurden für diese Arbeit insgesamt 43 in Paraffin einzubettende Gewebsstücke für die Untersuchung der Stützsubstanzen des Bindegewebes ausgewählt.

B) Histologisch- histochemische Methodik.

a) Fixierung:

Die zu untersuchenden Gewebsstücke wurden im Anschluss an die Formalin- Fixation 48 Stunden unter fliessendem Wasser gewässert. Hiernach durchliefen sie eine absteigende Alkoholreihe, beginnend mit 70 %- igem und endigend mit absolutem Alkohol, jeweils für 12 Stunden. Es folgte Methylbenzoat, ebenfalls für 12 Stunden und eine anschliessende Benzolreihe, jeweils 30 Minuten. Abschliessend gelangte das zu untersuchende Material zwei Stunden in Benzol-Paraffin und von dort bei einer konstant gehaltenen Temperatur von 56° Celsius zweimal 12 Stunden jeweils in Paraffin.

b) Einbettung in Paraffin.

Das so fixierte Material wurde sodann in Paraffinblöcke eingebettet, in Serienschnitten von 4 µ bis 6 µ Dicke verarbeitet und auf dünn mit Eiweiss-Glyzerin bestrichene Objektträger aufgezogen.

c) Färbe- Methoden.

Die Schnitte wurden nach sieben verschiedenen histochemischen Färbe- Methoden gefärbt. Pro Gewebsbezirk

bzw. pro Paraffinblock waren 40 bis 50 Serien= schnitte hergestellt worden. Bei 45 Paraffinblöcken ergab das etwa 2 000 Serienschnitte, die gefärbt werden mussten. Es wurden folgende Färbungen benutzt:

1) van- Gieson.

Schnitte entparaffinieren bis Aqua dest.:

Weigert`sches Haematoxylin	2 Min.
fliessend wässern	15 "
van- Gieson- Farbstoff	1 "
Aqua dest.	1 "
differenzieren in 96% Alkohol	etwa 4 "

100% Alkohol, Xylol, Eukitt.

Ergebnis: Kollagenes Bindegewebe leuchtend rot.
Glatte und quergestreifte Muskulatur gelb.
Kerne schwarz- braun.

2) Elastica- Färbung.

Schnitte entparaffinieren bis Aqua dest.:

Weigert`scher Elastica- Farbstoff	30 Min.
fliessend wässern	1 "
in 96% Alkohol absprühen	
in 100% Alkohol differenzieren	ca 10 "
Aqua dest.	2 "

Kernechtrot	10 Min.
Aqua dest. eintauchen	
aufsteigende Alkoholreihe, Xylol, Eukitt.	

Ergebnis: Elastisches Bindegewebe schwarz- blau.

3) van- Gieson/ Elastica- Kombinationsfärbung.

4) Gomori.

Schnitte entparaffinieren bis Aqua dest.:

0,5% Kalium- Permanganat	2 Min.
auswaschen in Leitungswasser	5 "
3% Kalium- Metabisulfit bis zur vollständigen Entfärbung	
in Leitungswasser auswaschen	5 "
2% Eisen- Ammoniaklösung	1 "
auswaschen in Leitungswasser	3 "
in 2 Portionen Aqua dest.	je 2 "
ammoniakalische Silberlösung	1 "
abspülen in Aqua dest.	15- 3o Sec.
reduzieren in 4% Formalin	5 Min.
auswaschen in Leitungswasser	5 "
0,1% Gold- Chloridlösung	6 "
in Aqua dest. spülen	1 "
3% Kalium- Metabisulfit	1 "
in Aqua dest. spülen	1 "

5% Natrium- Thiosulfat	1 Min.
gründlich spülen in Leitungswasser	2 "
Kernechtrot	10 "
Aqua dest.	3 "

aufsteigende Alkoholreihe, Xylol, Eukitt.

Ergebnis: Gitterfasern tiefschwarz.
Kollagene Bindegewebsfasern bräunlich bis grau- schwarz.
Breite Bindegewebsbündel braun- violett.
Kerne und Cytoplasmagranulationen bräunlich bis schwarz.

5) Gomori- Perjodsäure- Schiff- Reaktion.
(Gomori- P A S- Reaktion).

Schnitte entparaffinieren bis Aqua dest.:

Gomori- Färbung	
0, 5% Perjodsäure	5 Min.
sorgfältig in Aqua dest. spülen	
Schiff'sches Reagens	15 Min.
Metabisulfit I	2 "
" II	2 "
" III	2 "
wässern	3- 5 "
Haemalaun(n. P. Mayer)	10 "
wässern	etwa 10 "

aufsteigende Alkoholreihe, Xylol, Eukitt.

Ergebnis: Polysaccharide, saure und neutrale, Muco-Polysaccharide, Muco- und Glycoproteide (Glycolipide, auch ungesättigte Lipide und Phosphatlipide).

6) Azan nach Heidenhain.

Schnitte entparaffinieren bis Aqua dest.:

in Azokarmin in den Brutschrank auf 50- 60° bei Vorwärmen	10- 15 Min.
abkühlen	5- 10 "

abspülen in Aqua dest.

Differenzieren in alk. Anilinlösung

Auswaschen in essigsaurem Alkohol	1/2 -1 Min.
Beizung des Bindegewebes in 5% wässriger Phosphorwolframsäure	30 Min.

abspülen in Aqua dest.

Färben in Anilinblau- Orange- Essigsäure	15 Min.

Auswaschen in Aqua dest.

Aufsteigende Alkoholreihe, Xylol, Eukitt.

Ergebnis: Kollagenes und reticuläres Bindegewebe ist scharf blau gefärbt.
Chromatin rot.
Muskelgewebe rötlich bis orange.
Erythrocyten rot.
Glia rot.
Schleim blau.
Granulationen gelb, rot, blau.

7) Masson- Goldner.

Schnitte entparaffinieren bis Aqua dest.:

Eisenhaematoxylin nach Weigert	10 Min.
Auswaschen in fliessendem Wasser	10 "
Azo-Phloxin	5 "
In 1% Essigsäure spülen	
Phosphormolybdänsäure- Orange differenzieren bis Bindegewebe vollständig entfärbt.	15- 30 "
Kurz abspülen in 1% Essigsäure	
Gegenfärbung mit Lichtgrün	5 Min.
Auswaschen in 1% Essigsäure	5 "

Aufsteigende Alkoholreihe, Xylol, Eukitt.

Ergebnis: Kerne bräunlich schwarz.

Cytoplasma ziegelrot.

Erythrocyten orange- gelb.

Bindegewebe und Schleim grün.

Lösungen:

Zu 4). Ammoniakalische Silberlösung: 10 ml einer 20% Silbernitratlösung, dazu 5- 10 Tropfen 10% Kalilauge: brauner Niederschlag. Dazu tropfenweise Liquor ammonii caustici bis zur völligen Niederschlagslösung. Danach wieder tropfenweise Silbernitrat bis dabei auftretender Niederschlag nur schwer verschwindet. Auf das doppelte Volumen auffüllen.

Zu 6). Azokarmin: 0,1 g Azokarmin, 100 ml Aqua dest., kochend filtrieren. 1 ml Eisessig.

Zu 6). Anilinblau- Orange- Essigsäure: 0,5 g wasserlösliches Anilinblau, 2 g Gold- Orange- G, 100 ml Aqua dest., kochen, erkalten, filtrieren und auf doppelte Menge auffüllen.

Zu 7). Azo-Phloxin: 0,5 g Azo-Phloxin, 100 ml Aqua dest., 0,2 ml Eisessig.

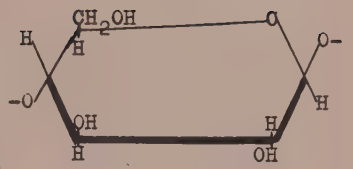
Zu 7). Lichtgrün: o,2 g Lichtgrün, 100 ml Aqua dest., 0,2 ml Eisessig.

Die P A S- Färbung:

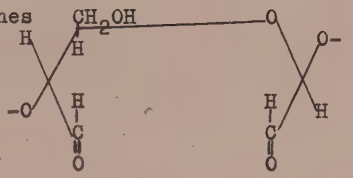
Unter den obengenannten Färbemethoden kommt der Perjodsäure- Schiff- Reaktion(P A S) hier eine besondere Bedeutung zu. Folgende Substanzen ergeben nach vorheriger Fixierung mit anschliessender Paraffin- Einbettung eine positive P A S- Reaktion: Polysaccharide(Glykogen), Mucopolysaccharide(saure und neutrale), Hyaluronsäure, Muco- und Glycoproteine und Glyco- Lipide. Diese stark aldehydhaltigen Substanzen sind im besonderen Masse in den elastischen Fasern enthalten. Deshalb kommt der P A S- Methode eine besondere Bedeutung in der Beurteilung von Gewebsveränderungen zu.

Das chemische Prinzip der P A S- Färbung, als einer Aldehyd- Reaktion, ist die Freisetzung einer Aldehydgruppe durch chemische Einwirkung. Diese Reaktion geschieht durch eine Hydrolysation oder Oxydation. Als oxydierendes Agens wirkt hierbei die Perjodsäure, welche die C- C- Bindung spaltet. Chemisch sieht diese Reaktion folgendermassen aus:

Dehydro- Glukose- Rest eines Polysaccharid-Moleküls + Perjod=säure ==========>

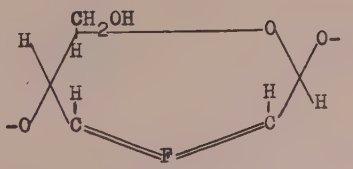


oxydiertes und gespaltenes Glukose- Rest- Molekül eines Polysaccharid-Moleküls



+ Leukofuchsin
(Schiffs Reagenz)

+ F (SO_2H) $_2$
Leukofuchsin



=====> Rotfärbung

Die Gomori- Färbung.

Ein anderes gutes Reagenz auf Aldehyde ist die ammoniakalische Silberlösung nach Gomori. Sie stellt in ihren Ergebnissen eine Erweiterung der P A S- Färbung dar, da mit ihrer Hilfe nicht nur Glykogen und Mucin- ähnliche Substanzen dargestellt werden können, sondern auch die Desoxyribonuclein= säure. Es muss hier aber zwischen der Gomori- Färbung und der sonst häufig benutzten Silberim= prägnationstechnik unterschieden werden. Die Silber= imprägnationstechnik dient in erster Linie der Dar= stellung von Nervenfasern; sie ist eine Imprägnations= färbung, beruht aber nicht auf einer histo- chemisch= en Gewebsreaktion. Die Gomori- Färbung jedoch beruht auf einer Umwandlung der ammoniakalischen Silber= lösung in metallisches Silber, hervorgerufen durch reduzierende Substanzen, nämlich die Aldehyde und einige Ketone. Allerdings ist die histo- chemische Nachweismethode für Ketone sehr ungenau, so dass diese Färbung zum qualitativen oder quantitativen Nachweis dieser Substanzen kaum jemals in Frage kommt.

Als Ergebnis dieser Färbung resultiert eine stark bräunliche bis grau- schwarze Anfärbung der

elastischen Bindegewebsfasern und eine schwächere Farbintensität der kollagenen Faserstrukturen. Ausserdem stellen sich die Gitterfasern, die Zell= kerne und Cytoplasma- Granulationen ebenfalls schwach dar.
Die Kombination der Gomori- Färbung mit der P A S- Methode ermöglicht durch die resultierenden starken Farbkontraste eine besonders gute Differenzierung der kollagenen von den elastischen Faserstrukturen.

III) Ergebnisse.

Fremdkörperreiz und Strahlenwirkung der implantierten Sr- 90- Perle auf das ortsständige Gewebe.

Bei der Auswertung der histologischen Serienschnitte liessen sich zwei verschiedene Wirkungen der implantierten Sr- 90- Perle auf das umgebende Gewebe nachweisen.

A) Ausbildung einer bindegewebigen Kapsel um die implantierte Perle herum infolge des Fremd= körperreizes.

B) Strahlenreaktion der Sr- 90- Perle auf die binde= gewebige Kapsel und auf das übrige die Kapsel umgebende Bindegewebe.

Die Erfassung von Früh- und Frühst- Stadien der Kapsel- bzw. Tumorentstehung ist bei dem ausge= wählten Material nicht möglich gewesen. Dies liegt an der relativ langen Perlenimplantationsdauer und damit an der ebenfalls langen Bestrahlungszeit, die sich in dem zur Verfügung stehenden Material zwischen 218 und 768 Tagen bewegt. Lediglich in einem Fall war ein Tier 131 Tage post implantationem aus unbe= kannter Ursache verstorben. Hier lag also eine we= sentlich kürzere Bestrahlungszeit vor. Bei diesem

Tier fand sich makroskopisch kein Tumor. Histolog= isch zeigte sich eine mit lokaler Nekrose im Zer= fall begriffene Kapsel. Eine maligne Veränderung des die Kapsel umgebenden Bindegewebes war zu diesem Zeitpunkt noch nicht feststellbar.
Bei einem zweiten Tier mit einer Perlenimplantations= dauer von 218 Tagen war die Perle durch eine lokale Ulceration herausgefallen. Auch hier fanden sich Reste einer bindegewebigen Kapsel, ausserdem aber ein Sarkom in dem die Kapsel umgebenden Bindegewebe.

Bei der histologischen Auswertung zeigten sich in Bezug auf A) die Kapselentstehung und B) die Strahlen= reaktion auf die primär als Fremdkörperreiz gebilde= te Kapsel und auf das die Kapsel umgebende Binde= gewebe folgende Ergebnisse(Tabelle I u. II):
Bei acht von den 26 zur Verfügung stehenden Tieren fand sich eine bindegewebige Kapsel. Davon war in einem Fall durch eine beginnende post- mortale Auto= lyse die Kapsel im Zerfall begriffen. Bei den rest= lichen 18 Tieren war eine Kapsel nicht mehr nachweis= bar. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Kapsel in einigen Fällen möglicherweise nicht innerhalb des zur Untersuchung entnommenen Gewebes gelegen hat, da

die Auswahl dieser Gewebsstücke makroskopischen Gesichtspunkten folgen musste.

Insgesamt zeigten 15 Tiere maligne Geschwülste in der Umgebung der Perlenimplantationsstelle. Diese bösartigen Gewebsveränderungen liessen sich in drei Gruppen einteilen:
Erstens in verhornende und nichtverhornende Platten= epithel- Carcinome.
Zweitens in spindel- und polymorphzellige Sarkome.
Drittens in sogenannte Mischgeschwülste mit carcino= matösen und sarkomatösen Anteilen.
In den allermeisten Fällen handelte es sich histo= logisch um Sarkome, seltener um Carcinome. Es fanden sich im Ganzen vier Carcinome, sieben Sarkome und vier Mischgeschwülste. Neun untersuchte Gewebsstücke zeigten eine Gewebsnekrose oder eine beginnende post- mortale Autolyse; lokale Ulcerationen als Bestrahl= ungsfolge waren in zwei Fällen vorhanden. Von den acht histologisch erfassten bindegewebigen Kapseln traten diese einmal mit einem Sarkom, zweimal mit einem Carcinom, einmal mit einem Mischtumor und in vier Fällen mit einer Gewebsnekrose bzw. mit einer beginnenden post- mortalen Autolyse gemeinsam auf.

Tabelle I: Maligne Tumorentstehung bei lokaler ß- Bestrahlung mit 0, 5 µc, 1, 0 µc und 2, 0 µc Perlen.

	0,5 µc	1,0 µc	2,0 µc
Verhornendes u. nichtverhornendes Plattenepithel- Carcinom.	-	-	4
Spindel- und Polymorphzelliges Sarkom	-	6	1
Mischgeschwülste bestehend aus Carcinom u. Sarkom.	1	3	-
	1	9	5

Tabelle II: Nichtmaligne Gewebsveränderungen.

	0,5 µc	1,0 µc	2,0 µc
Histologisch nachgewiesene bindegewebige Kapseln.	5	1	2
Gewebsnekrose oder post- mortale Autolyse.	6	2	1
Lokale Ulceration.	1	-	1
	12	3	4

Von den 26 für diese Arbeit ausgewählten Versuchstieren, liess sich histologisch in acht Fällen eine

bindegewebige Kapsel nachweisen(Tabelle II). Hierbei fiel auf, dass sich zwischen der Kapsel und dem sie umgebenden Gewebe ein gewebsnekrotischer Bezirk befand. Dieses nekrotische Gewebe enthielt gehäuft atypische Zellen, zum Teil in Form von Zellnestern. Das entfernter zum Ort der Implantation liegende ehemals ortsständige Bindegewebe war in diesen acht Fällen immer maligne entartet.

Das die Perle umgebende Gewebe lässt sich demnach folgendermassen einteilen:

a) Die bindegewebige Kapsel.

b) Die Nekrose- Zone.

c) Das maligne Tumorgewebe.

Alle bisherigen Ergebnisse dieser Arbeit wurden durch makroskopische und einfache mikroskopische Untersuchungen gewonnen. Im Folgenden soll mit Hilfe der früher genannten sieben Färbe- Methoden versucht werden, Aussagen über das histo- chemische Verhalten des die Strahlenquelle umgebenden Gewebes zu machen.

a) Die bindegewebige Kapsel.
Bei dem vorliegenden Material handelt es sich um Serienschnitte durch die Kapsel und das diese umgebende Gewebe. Bei einer Schnittdicke von 4 bis 6 µ wurden pro Gewebsstück durchschnittlich 140 bis 160 Schnitte angefertigt. Für diese Arbeit gelangten hiervon 70 bis 80 Schnitte zur histochemischen Auswertung. Die übrigen Serienschnitte wurden zur Untersuchung des histo- chemischen Verhaltens der Grundsubstanzen des Bindegewebes durch C. Reinecke verwendet.

Das in den acht Fällen zur Darstellung gelangte Kapselgewebe umgibt ein der Perlenform entsprechendes rundes Lumen, welches früher vom Implantat ausgefüllt wurde(Abb. 1 u. 2). Dabei sind in zwei Fällen die unscharfe Begrenzung der Kapsel zum Lumen hin durch ein frühzeitiges Herausfallen der Perlen bzw. artefiziell durch vorangegangene Gewebsfixierung und durch die Schnittechnik bedingt. Gleichzeitig findet sich in diesen beiden Schnittserien eine starke Auflockerung der die Kapsel bildenden Gewebsstrukturen und ein gewellter Verlauf der Kapsel selbst. Die unterschiedlich starke Kapselwandung ist aus

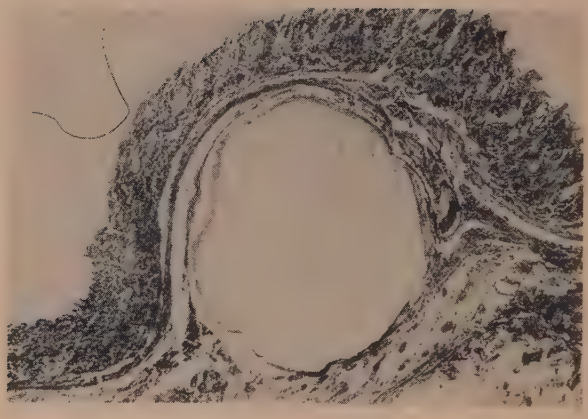


Abb.1:
Übersicht über eine ältere Kapsel mit umgebendem Bindegewebe und der Haut. Bestrahlungsdauer: 636 Tage. Präp. 812. Färbung: Gomori-PAS. Lupenvergrösserung.

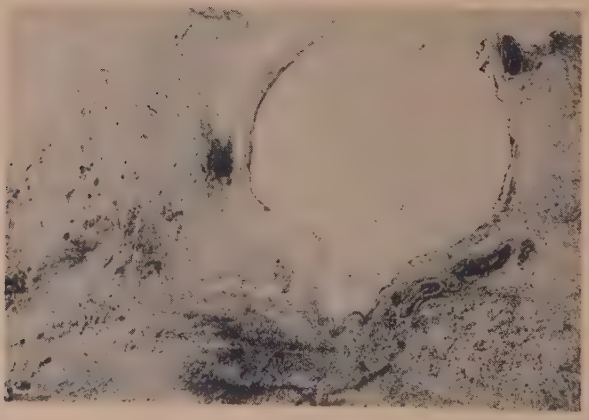


Abb.2:
Fortgeschrittene hyaline Degeneration und Kolliquationsnekrose des Kapselfasergewebes. Zellnester im umgebenden, ehemals ortsständigen Bindegewebe. Bestrahlungsdauer: 685 Tage. Präp. 809 b. Färbung: Masson-Goldner. Lupenvergrösserung.

dicht aneinanderliegenden Faserbündeln aufgebaut (Abb. 1 u. 5).
Die in Abb. 1 und 4 dargestellte Kapsel entstammt einem Tier mit einer Perlenimplantationsdauer von 636 Tagen. Als Folge dieser relativ langen Bestrahlungszeit ergeben sich starke regressive Veränderungen der Kapsel und des die Kapsel umgebenden Gewebes. Die Kapselstruktur erscheint aufgelockert und Faserbündel sind kaum noch zu erkennen. Dabei ist die Faserstruktur in den perlennahen Kapselanteilen offensichtlich besser erhalten, als in den perlenferneren Kapselabschnitten.
Abb. 5 hingegen zeigt eine jüngere Kapsel nach einer Perlenimplantationsdauer von 499 Tagen. Hier ist die Kapsel relativ gut erhalten und hebt sich scharf von der anschliessenden Nekrose- Zone ab.

Die Kapsel mit der längsten Perlenimplantationsdauer von 685 Tagen zeigt auch die stärksten regressiven Veränderungen(Abb. 2 u. 3). Es findet sich hier eine starke hyaline Degeneration bzw. Kolliquationsnekrose des Kapselgewebes, welches kaum noch vom umgebenden Gewebe, das ebenfalls Zeichen einer fortgeschrittenen Nekrose aufweist, zu differenzieren ist. Das gleiche Präparat zeigt bei einer stärkeren Vergrösserung

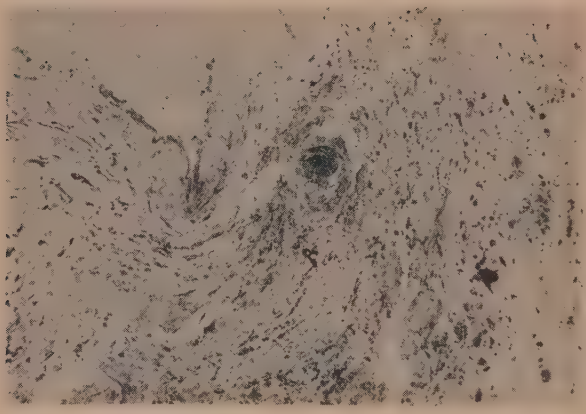


Abb. 3:
Kapsel mit anschliessender Nekrose-Zone und malignen Zellformationen. Zerfall des Fasergewebes. Bestrahlungsdauer: 685 Tage. Präp. 809 b. Färbg.:Masson-Goldner. 90- fach.

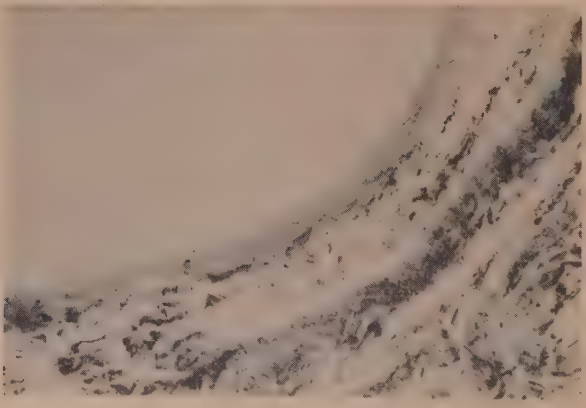


Abb. 4:
Starke Gewebsnekrose mit Zelluntergängen. Bestrahlungsdauer: 636 Tage. Präp. 812. Färbg.:Masson-Goldner. 90- fach.

in der Färbung nach Gomori besonders deutlich den fortgeschrittenen Untergang des Kapselgewebes. Es sind nur noch vereinzelt zusammenhängende Faserbündel zu erkennen, die nach kurzem gewellten Verlauf blind endigen. Zwischen diesen noch vorhandenen Faser= strukturen befinden sich hellere Bezirke, die offen= bar durch zugrundegegangenes Kapselgewebe bedingt sind. Dabei enthält das die Kapsel umgebende Gewebe gehäuft Zellen mit atypischen Kernformen.

Die unterschiedlichen histo- chemischen Färbemethoden erlauben bei stärkerer Vergrösserung eine gute Differenzierung der einzelnen die Kapsel bildenden Faserstrukturen.
Es findet sich ein besonders hoher Gehalt an kolla= genen Fasern, die zum Teil ödematös verquollen sind und in den Randpartien zu zerfallen beginnen.
Die Kapseln mit einer Bestrahlungszeit unter 500 Tagen zeigen noch eine zusammenhängende kollagene Faser= struktur. Bei Bestrahlungszeiten über 500 Tagen geht diese verloren. Die dann einsetzende Fasernekrose beginnt offensichtlich in den perlenentfernteren Kapselabschnitten, wo sich zu diesem Zeitpunkt nur noch zusammenhanglose elastische und kollagene Faser=

bündel nachweisen lassen.

Das bei stärkerer Vergrösserung deutlich werdende Überwiegen kollagener Faserstrukturen gegenüber den elastischen, ist in den perlennahen und perlenentfernteren Kapselabschnitten gleich.
Bei Bestrahlungszeiten von über 500 Tagen lässt die Anfärbbarkeit elastischer Fasern nach, die Faserbündel werden unscharf und verlieren offenbar den Zusammenhang untereinander. Zu diesem Zeitpunkt beginnt die Kapselnekrose; dabei geht die periphere Kapselnekrose in die in diesen Fällen schon immer vorhandene Gewebsnekrose des kapselumgebenden Gewebes über(Abb. 3).

Alle Färbungen ergeben eine ausgesprochene Zellarmut innerhalb der Kapseln, desgleichen finden sich hier kaum Gefässe(Abb. 5). Nur vereinzelte Zellen mit spindelförmigen Kernen oder grössere mit breiterem Plasmasaum werden von einem dichten Verband kollagener Fibrillen eingeschlossen. Es dürfte sich hierbei um Fibrocyten handeln.
Nur Abb. 6 zeigt in den äusseren Partien der Kapsel einzelne Zellen mit pathologischen Kernteilungsfiguren,

die bei stärkerer Vergrösserung besonders deutlich hervortreten. Bei keiner anderen Schnittserie aber gelang die Erfassung pathologischer Zellformationen innerhalb der Kapsel.

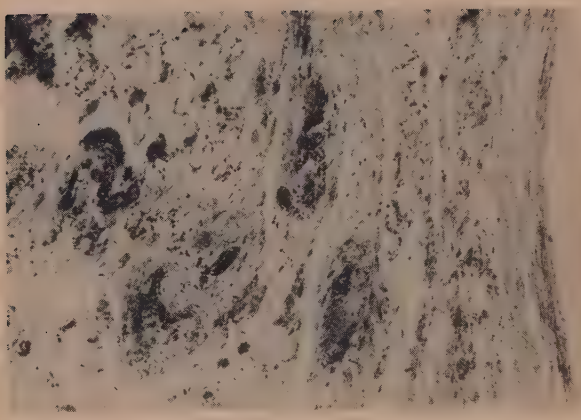


Abb. 5:
Aufgelockerte Bindegewebskapsel mit vereinzelten Fibrocytenkernen. Faseruntergänge im ehemals ortsständigen Bindegewebe. Maligne Zellnester in der darauffolgenden Tumorzone.
Bestrahlungsdauer: 499 Tage.
Präp. 531 a.
Färbg.:Masson-Goldner.
90- fach.

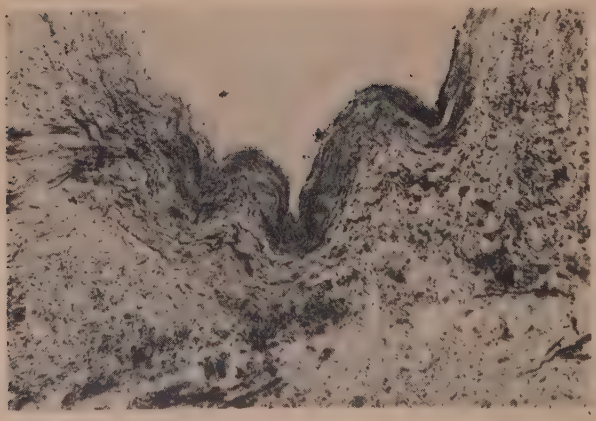


Abb. 6:
Nekrosezone und zerfallendes Kapselgewebe. Die unterschiedlichen Gewebsstrukturelemente sind kaum noch zu erkennen.
Bestrahlungsdauer: 685 Tage.
Präp. 809 b.
Färbg.: Azan.
90- fach.

b) Die Nekrose- Zone.

Von 26 Versuchstieren wurden 43 Gewebsstücke im Serienschnittverfahren histo- chemisch untersucht. In acht Fällen fand sich hierbei als Implantations= folge die obenbeschriebene bindegewebige Kapsel. Sieben der acht kapselenthaltenden Präparate wieder= um zeigten im Anschluss hieran die schon früher er= wähnte Nekrose- Zone. In einem Fall war ein Präparat durch eine fortgeschrittene post- mortale Autolyse derart verändert, dass eine eindeutige Differenzier= ung zwischen Kapsel, Nekrose- Zone und Tumorgewebe nicht mehr möglich war.

Eine Aussage über den Zeitpunkt der beginnenden Ge= websnekrose in Abhängigkeit von der Implantations= zeit lässt sich an Hand des vorliegenden Materials nicht machen. Dies liegt darin begründet, dass auch die kürzeste Implantationsdauer des untersuchten Materials noch 492 Tage beträgt. Zu diesem Zeitpunkt ist aber bereits eine voll ausgebildete, die Kapsel umgebende Nekrose- Zone, nachweisbar. Die längste Bestrahlungsdauer, das heisst Implantationszeit der Perle, betrug dagegen 768 Tage. Nach dieser relativ langen Strahlenbelastung des Gewebes ist die Nekrose

der Kapsel weit fortgeschritten. Das Nachbargewebe ist von zahlreichen malignen Zellnestern durchsetzt, dabei aber ebenfalls stark nekrotisch, so dass die einzelnen Gewebsstrukturelemente kaum noch zu differenzieren sind. Abb. 6 zeigt dies bei einem Präparat nach einer Bestrahlungszeit von 685 Tagen.

Bei allen Präparaten fällt mit zunehmender Bestrahlungszeit eine nachlassende Farbintensität aller Gewebsbezirke, besonders aber der Nekrose- Zone auf. Vor allem die van- Gieson- und die Elastica- Färbung reagieren hier sehr empfindlich, so dass die Färbeergebnisse bei Präparaten mit einer Bestrahlungsdauer von über 600 Tagen sehr schlecht sind. Neben einzelnen Gewebsbezirken, die sich nur schwach anfärben, befinden sich andere, die durch einen etwas intensiveren Farbton auffallen. Es handelt sich offenbar um einen ungleichmässigen Gewebsuntergang, auch dann, wenn das bestrahlte Gebiet auf dem gleichen Radius zur Strahlenquelle liegt(Abb. 5).
Durch eine besonders kräftige Anfärbung heben sich oftmals diejenigen Fasern hervor, die die innerhalb der Nekrose- Zone gelegenen malignen Zellnester umgeben. Diese Anhäufungen pathologischer Zellformationen

durchsetzen inselförmig das der Nekrose anheimge=
fallene Gebiet und sind häufig von einem Saum
noch erhaltengebliebenen ortsständigen Gewebes
umgeben(Abb. 5).

c) Das maligne Tumorgewebe.
Im Anschluss an die Nekrose- Zone und weiter von der Implantationsstelle entfernt, folgt ein Gewebe, welches vorwiegend aus atypischen Zellformationen besteht. Diese Zellen weisen alle Zeichen der Bös= artigkeit auf: Erhöhte Mitose- Rate, Verschiebung der Kern- Plasma- Relation zu Gunsten des Kernes und gehäuft geschwänzte Zellen. Je nach Art des Ursprungsgewebes finden sich sowohl Tumoren epithel= ialer als auch bindegewebiger Herkunft.

In dieser Tumorzone fallen ähnlich wie bei der Nekrose- Zone Zellanhäufungen auf, die sich be= sonders intensiv nach der van- Gieson`schen und der Färbung nach Masson- Goldner darstellen. Dabei handelt es sich offenbar um Proliferationszentren innerhalb des Tumorgebietes mit auffallend gehäuft atypischen Zellformationen.

Abb. 7 zeigt das Vordringen maligner Zellformationen in das ehemals ortsständige Bindegewebe, welches auseinandergedrängt wird und seine normale Faser= struktur in zunehmendem Maße verliert. Ausserdem lässt die Anfärbbarkeit dieses Ursprungsgewebes mit zunehmender Tumorinvasion nach. Es bilden sich homogen

angefärbte Inseln, die keine Faserstruktur mehr erkennen lassen und von atypisch gestalteten Zellen durchsetzt sind.

In der gleichen Weise wie das ehemals ortsständige Bindegewebe aus Zellen, Grund- und Stützsubstanzen besteht, finden sich diese drei Gewebsstrukturelemente im malignen Tumorgewebe wieder. Die Zellen, die im Rahmen dieser Arbeit nur von untergeordneter Bedeutung sind, weisen alle Zeichen der Malignität auf. Nur hierdurch lässt sich dieses Gewebe als maligne bezeichnen. Die Grundsubstanzen wurden durch die hier benutzten histo- chemischen Untersuchungsmethoden nicht erfasst.
Im Folgenden soll das Verhalten der Stützsubstanzen beim malignen Tumorwachstum hinsichtlich Form und Aufbau beschrieben werden. Es ist dabei auch hier zwischen elastischen, reticulären und kollagenen Faserstrukturen zu unterscheiden.

Abb. 8 zeigt deutlich, wie durch die Zunahme der Zellproliferationen mit gross- oder mehrkernigen Zellen und zum Teil polymorphen Kernformen die Faseranteile zurückgedrängt werden. Dabei überwiegen die

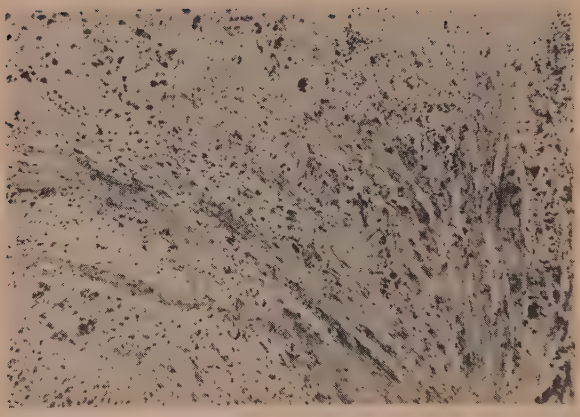


Abb. 7:
Darstellung des in= vasiven Tumorwachstum in das ehemals orts= ständige Bindegewebe, welches auseinanderge= drängt und nekrotisch wird.
Bestrahlungs= dauer: 499 Tage.
Präp. 531 a.
Färbg.: Azan.
90- fach.

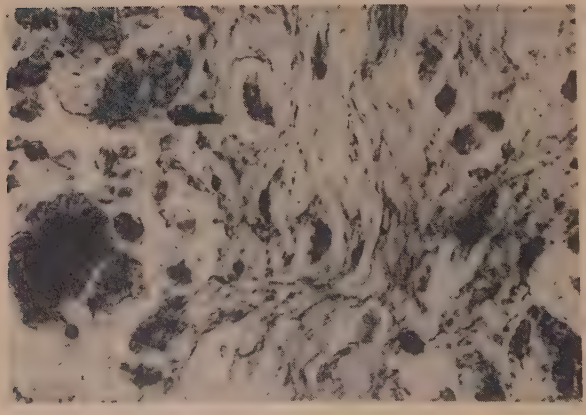


Abb. 8:
Durch maligne Zell= proliferationen ver= drängtes und teilweise untergegangenes Faser= gewebe innerhalb der Tumorzone.
Bestrahlungs= dauer: 499 Tage.
Präp. 531 a.
Färbg.: Azan.
900- fach.

elastischen Strukturen relativ gegenüber den kollagenen.

Durch die Verschiebung der Zell- Faser- Relation zu Gunsten der zelligen Bestandteile bleibt nur wenig Raum für die Stützsubstanzen des Tumorgewebes übrig. Diese verlaufen strangförmig, zum Teil strassenzug= ähnlich zwischen den Zellnestern, umgeben diese oftmals mit einer Faserkapsel, dringen aber nur selten in die Zellnesterformationen ein(Abb.8).

Im Bereich dieses malignen Tumorgewebes ist der Faser= verlauf im Gegensatz zum Normalgewebe uneinheitlich: Die elastischen Fasern splittern auf und sind zum Teil stark gewellt, wie es sonst nur bei den kolla= genen Fasern der Fall ist. Dabei erscheinen die glänzenden, stark lichtbrechenden drehrunden oder platten elastischen Fasern unregelmässig; sie bilden ein uneinheitliches Netzwerk. Dabei sind sie häufig unterbrochen und treffen sich manchmal rechtwinklig (Abb. 10 u. 11). Einzelne atypische Zellen werden von elastischen Fasern eingeschlossen, derart, dass oftmals eine „ fischzugähnliche" Ausrichtung dieser Faserstrukturen, der malignen Zellanordnung ent= sprechend, ins Auge fällt(Abb. 9 u. 12).

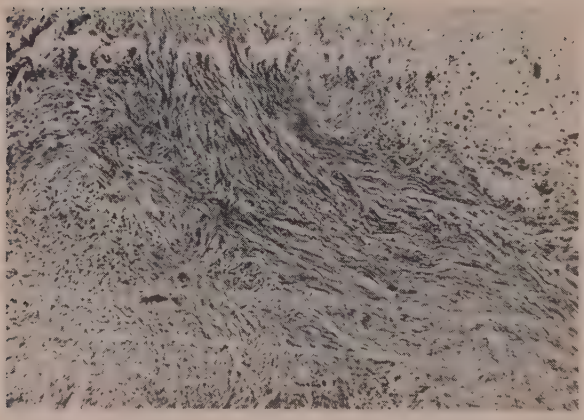


Abb. 9:
Der malignen Zellanordnung entsprechende „ fischzugähnliche" Ausrichtung der Faserstrukturen.
Bestrahlungsdauer: 492 Tage.
Präp. 528 a.
Färbg.: Gomori-PAS.
900- fach.

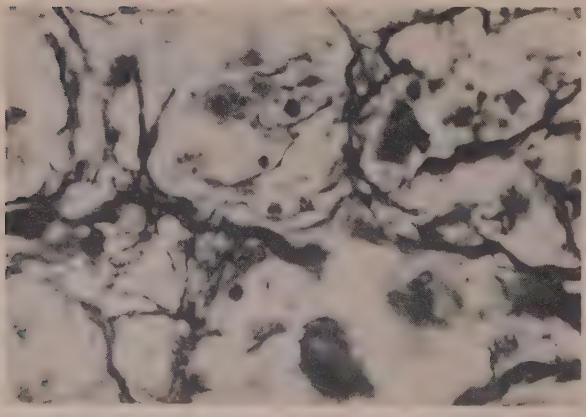


Abb. 10:
Aufgesplitterter, gewellter und sich überkreuzender Verlauf elastischer und kollagener Fasern im Tumorbezirk.
Bestrahlungsdauer: 499 Tage.
Präp. 531 a.
Färbg.: Gomori.
900- fach.

Abb. 11 und 12 zeigen den Faserverlauf innerhalb eines Mischtumors(Carcino- Sarkom) nach einer Bestrahlungszeit von 492 Tagen. Die Fasern sind hier noch relativ gut ausgerichtet, verlaufen nicht rechtwinklig zueinander, sondern treffen sich im spitzen Winkel und zeigen einen noch annähernd normalen Verlauf.

Abb. 13 hingegen entstammt einem Präparat mit einem nekrotisch werdenden Sarkom nach einer Bestrahlungsdauer von 499 Tagen. Die schädigende Noxe in Form der kontinuierlichen ß- Strahlung wirkte hier auf das ehemals ortsständige Gewebe nur sieben Tage länger ein, als bei dem vorhergehenden Präparat (Abb. 12). Trotzdem fällt ein absolut atypischer Faserverlauf auf. Die elastischen Strukturelemente verlaufen weder parallel, noch spitzwinklig zueinander, sondern kreuzen sich teilweise rechtwinklig und endigen nach kurzem Verlauf blind.
Das Gleiche trifft für die kollagenen Strukturen zu, die durch eine fortgeschrittene hyaline Degeneration und Kolliquationsnekrose stark verändert sind. Bei diesem Präparat kommt es also, bedingt durch den allgemeinen Faseruntergang, innerhalb des Tumorbezirkes zu einem Nachlassen der Stützfunktion.

Die Darstellung kollagener Faserstrukturen gelingt mit der Azan- Färbung nach Heidenhain besonders gut(Abb. 8). Es finden sich hier neben ausgesprochen malignen Zellformationen und einer beginnenden Gewebsnekrose kollagene Faserbündel, die grösstenteils parallel zueinander, gewellt und zu Bündeln vereinigt verlaufen. Hierdurch entsteht analog dem Verlauf der elastischen Fasern, ein strassenzugähnliches Bild. Einzelne Zellen oder Zellgruppen werden von den kollagenen Fasern umgeben. Grössere maligne Zellformationen zeigen oft eine circuläre Nekrose- Zone in der Umgebung. Dieser Gewebsuntergang am Rande eines solchen Proliferationszentrums zeigt sich durch geringere histo- chemische Anfärbbarkeit, durch unscharfe hyalin verquollene Zellen und eine Aufsplitterung der Faserstrukturen.
Hinsichtlich ihrer Anfärbbarkeit unterscheiden sich die elastischen von den kollagenen Fasern: Erstere zeigen den atypischen Faserverlauf auch dort noch, wo die kollagenen Fasern aufgesplittert und unscharf erscheinen und sich färbe- technisch kaum noch darstellen lassen.
Im Gegensatz hierzu steht das Verhalten der Stützsubstanzen bei denjenigen Schnittserien, die einer

kürzeren Bestrahlungszeit und damit einer geringeren Strahlenintensität ausgesetzt waren. Es zeigt sich hier eine gleich gute Anfärbbarkeit der elastischen und der kollagenen Faserstrukturen durch die jeweils für sie spezifischen histo- chemischen Anfärbungen.

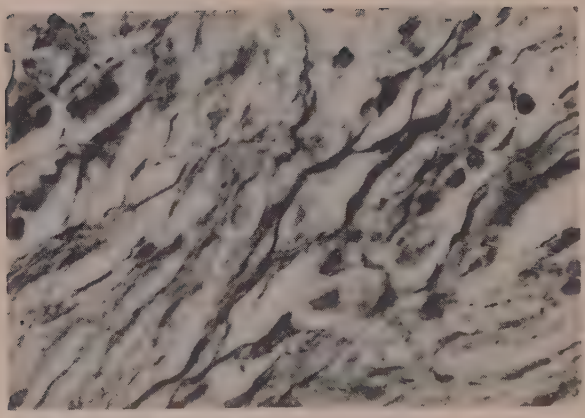


Abb. 11:
Verlauf elastischer Fasern innerhalb der „ Tumorzone" nach einer Bestrahlungs= dauer von 492 Tagen. Präp. 528 a. Färbg.: Gomori- PAS. 900- fach.

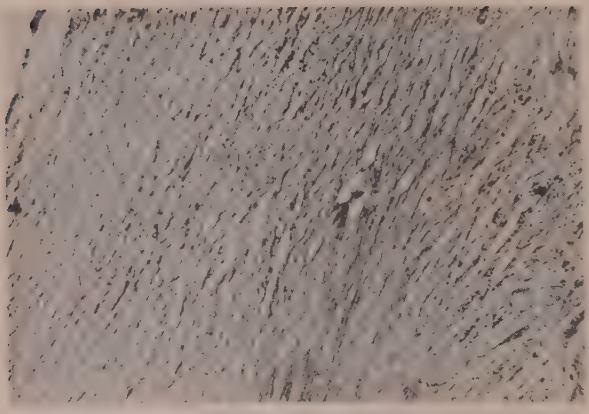


Abb. 12:
Übersicht über ein faserreiches Carcino-Sarkom(Mischtumor) der Subcutis. Vergrösserung von Abb. 11. Bestrahlungsdauer: 492 Tage. Präp. 528 a. Färbg.: Gomori- PAS. 90- fach.

Abb. 13:
In Nekrose befind=
liches Sarkom mit
fortgeschrittenem
Untergang der Stütz=
substanzen.
Bestrahlungs=
dauer: 499 Tage.
Präp. 531 a.
Färbg.: Gomori.
90- fach.

IV) Diskussion.

Zufallsbefunde und theoretische Überlegungen über den Wirkungsmechanismus der Krebsauslösung durch polymere Kunststoffe führten zu Versuchen, bei denen eine lokale Krebsauslösung durch Kunststoffimplantate gelang(OPPENHEIMER, 11, und Mitarbeiter, DRUCKREY, 3, und SCHMÄHL, 3, und TURNER, 15). NOTHDURFT(10), OPPENHEIMER(11) et alii gelang dann der Nachweis, dass ein Zusammenhang zwischen Gestalt, sowie Grösse der Implantate und ihrer Cancerogenität besteht. DRUCKREY(3) und SCHMÄHL(3) hingegen führten die maligne Gewebsveränderung auf die polymere Struktur der von ihnen benutzten Implantate zurück. Bei ihren Versuchen wiesen Einpflanzungen aus Glas keine entsprechende Wirkung auf.

Erst in neuerer Zeit gelang NOTHDURFT(10) und MOHR(8) die Sarkomauslösung bei der Ratte durch Implantate aus Glas. Beide Autoren grenzen diese derart erzeugten Sarkome als sogenannte Fremdkörpersarkome gegenüber denen durch cancerogene Substanzen erzeugten Geschwülsten ab.

Für die maligne Gewebsveränderung machen sie weniger die Oberflächenwirkung der Implantate verantwortlich, sondern sie sehen die Ursache in einer anoxaemischen

Stoffwechselveränderung, oder in einer Bildung pathologischer Stoffwechselprodukte. Die Anoxaemie erklären diese Autoren als Folge einer durch Faserzug hervorgerufenen Blutleere innerhalb des Kapselgewebes.

In Anlehnung an frühere Arbeiten von DRUCKREY(3) und OPPENHEIMER(11) führten UHLMANN(16) et alii Versuche mit Polyamiden in Folienform durch. Dabei entwickelte sich im Verlaufe der ersten vier Monate eine faserreiche Kapsel, in der späterhin im Kontakt mit der Kunststoffoberfläche Zellproliferationen einsetzten. Nach einer längeren Latenzzeit gingen aus diesen fibroblastischen Proliferationen Sarkome hervor.

Bei den für diese Arbeit zu Grunde liegenden Versuchen handelt es sich ebenfalls um Fremdkörperimplantate, die aber gleichzeitig eine ß- Strahlung emittieren. Diese radio- aktiven Glasperlen unterscheiden sich jedoch hinsichtlich Form und Grösse von den Implantaten obengenannter Autoren: Sie sind wesentlich kleiner und besitzen durch ihre Kugelform eine relativ kleine Oberfläche.
Obwohl SCHMÄHL(3) und andere dem Glas keine

cancerogene Wirkung zusprechen, ist die Erzeugung sogenannter Fremdkörpersarkome durch Glasscheiben nach MOHR(8) und NOTHDURFT(10) nicht auszuschliessen.

Bei der Auswertung des hier vorliegenden Materials gelang es nicht, den Nachweis maligner Zellnester innerhalb des Kapselgewebes zu erbringen. Die malignen Zellformationen entstanden ausserhalb des primär gebildeten Kapselgewebes und drangen erst in späteren Stadien, das heisst nach einer Bestrahlungszeit von über 450 Tagen, durch ein infiltratives Wachstum in die bindegewebige Kapsel ein. Es wird daher vermutet, dass das durch den Fremdkörperreiz gebildete faserreiche und zellarme Kapselgewebe, welches gleichzeitig einer kontinuierlichen ß- Bestrahlung ausgesetzt wird, nicht oder nur bedingt potentiell maligne ist.

Über die zweierlei Gewebsreaktionen der subcutan in die Bauchhaut implantierten Strontium- 90- haltigen Glasperlen lässt sich demnach Folgendes aussagen: Es kommt zur Ausbildung einer fremdkörperinduzierten bindegewebigen Kapsel, die dem Implantat eng anliegt,

sich gegen das ortsständige Bindegewebe scharf abgrenzt und sehr zellarm ist.
Die bindegewebigen Faserelemente bestehen vorwiegend aus kollagenen, enthalten aber wenig reticuläre und elastische Fasern. Daher ist die Anfärbbarkeit dieses Kapselgewebes durch Farbstoffe, die dem Nachweis P A S- positiv reagierender Substanzen dienen, schwach. Zu diesen P A S- positiv reagierenden Substanzen gehören in erster Linie die Polysaccharide und die Glycoproteide, die sich durch die Färbung nach Gomori besonders in den elastischen Fasern nachweisen lassen.

Nach längeren Bestrahlungszeiten, wie sie hier vorliegen, kommt es unter der kontinuierlichen ß- Bestrahlung peripher von dem Kapselgewebe zur Bildung einer Nekrose- Zone, die als Strahlenreaktion auf das die Faserkapsel umgebende ortsständige Bindegewebe aufzufassen ist.
Dieses ebenfalls zellarme Gebiet ist von vereinzelten Zellnestern durchsetzt, die alle Zeichen der Malignität aufweisen. Einige dieser pathologischen Zellformationen sind von einer dünnwandigen, vorwiegend aus elastischen, auch aber aus kollagenen Fasern bestehenden Hülle umgeben, die eine starke Anfärbbarkeit durch P A S- positiv reagierende Farbstoffe

zeigt.

Innerhalb der Tumorzone selbst ist nach einer Be=
strahlungsdauer von weniger als 500 Tagen ein
gleichmässiger Rückgang in der Anfärbbarkeit so=
wohl der kollagenen, als auch der elastischen Fasern
zu bemerken. Nach Bestrahlungszeiten über 500 Tagen
kommt es dann zu deutlich regressiven Veränderungen
der kollagenen Stützsubstanzen, während die elastisch=
en Faserstrukturen noch gut darzustellen sind.
Die elastischen Fasern scheinen hiernach gegenüber
einer auf sie einwirkenden Strahlen- Noxe wider=
standsfähiger, als die kollagenen Strukturelemente
zu sein.

Im Gegensatz hierzu steht ein Überwiegen kollagener
Stützsubstanzen innerhalb des Kapselfasergewebes,
wo die Strahlenbelastung am grössten ist. In An=
lehnung an frühere Arbeiten von UHLMANN(16) et alii
handelt es sich hier aber um ein primär fremdkörper=
induziertes Fasergewebe mit dem beschriebenen deut=
lichen Überwiegen kollagener Faserstrukturen.

V) Zusammenfassung.

Zusammenfassend lässt sich über das Ergebnis der vorliegenden Arbeit folgendes aussagen:
Die subcutan in die Bauchhaut der Versuchstiere implantierten Strontium- 90- haltigen Glasperlen erzeugen zweierlei Gewebsreaktionen.

I) Infolge des chronischen Fremdkörperreizes kommt es zur Ausbildung einer bindegewebigen Kapsel um die implantierte Perle herum. Diese Kapsel ist zellarm und enthält vorwiegend kollagene, aber wenig reticuläre und elastische Fasern.
Die Entstehung maligner Zellformationen innerhalb der Kapsel konnte nicht beobachtet werden.

II) Es erfolgt eine Strahlenreaktion der implantierten Sr- 90- Perle auf die bindegewebige Kapsel und das übrige die Kapsel umgebende ortsständige Bindegewebe. Dadurch kommt es im Anschluss an die Kapsel zur Bildung eines gewebsnekrotischen Bezirkes, und es entwickelt sich im perlenentfernteren ortsständigen Gewebe ein malignes Tumorgewebe. Die elastischen Fasern zeigen hier eine stärkere Resistenz gegenüber kontinuierlicher ß- Bestrahlung, als kollagene und reticuläre Strukturelemente.

Die Aufgabe späterer Arbeiten wird es sein, Aussagen über den histo- chemischen Aufbau der Stützsubstanzen im Bereich des Tumorgewebes zu machen, um vielleicht hierdurch einer Klärung der Frage über das unterschiedliche Verhalten der einzelnen Faserstrukturen auf die chronische ß- Bestrahlung näherzukommen.

VI) Literaturverzeichnis.

1. Bloch, B. : Schweiz. med. Wschr. 91, 1164 (1930)- 2. Cook: Butenandt, A.: Cancerogene Stoffe: Verh. dtsch. path. Ges.(35. Tagg.)- 3. Druckrey, H. u. D. Schmähl: Z. Naturforsch. 72, 353(1952), Z. Naturforsch. 92, 529(1954)- 4. Hamperl, H. : Virch. Arch. 298, 376(1936), Lehrbuch d. Allg. Path. S. 243- 5. Kennaway, E. L.: Brit. I. Med. 1, 564(1924)- 6. Letterer, E. : Allg. Path. S. 563- 7. Marie, P., J. Clunet et G. Raulet- Lapointe: Bull. Assoc. franz. Étude canc. 3, 4o4(191o)- 8. Mohr, H. J.: Habilitationsschrift, Münster 1956, dto.: Verh. Dtsch. Ges. Path., 42. Tgg. 461(1959), Mohr, H. J. u. Nothdurft, H.: Klin. Wschr. 1958, 493, 1o7, Nothdurft, H. u. H. J. Mohr: Naturwiss. 45, 549(1958)- 9. Müller, J.: E. Letterer: Allg. Path. S. 556- 10. Nothdurft, H.: Naturwiss. 42, 75(1955), dto. 42, 1o6(1955), Strahlenther. Sonderb. 34, 14(1955), Strahlenther. 1oo, 192(1956), Nothdurft, H. u. H. J. Mohr: Naturwiss. 45, 549(1958), Mohr, H. J. u. Nothdurft, H.: Klin. Wschr. 1958, 493, 1o7- 11. Oppenheimer, B. S. u. E. T. Oppenheimer: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. 67, 33(1948), dto. u. A. P. Stout: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. 79, 366(1952), Oppenheimer, B. S., E. T. Oppenheimer, J. Danischefsky, A. P. Stout u. F. R. Eirich: Cancer Res. 15, 333(1955), Oppenheimer, B. S., E. T. Oppenheimer, J. Danischefsky u. H. P. Stout: Science 118, 3o5(1953), Oppenheimer, B. S., A. P. Stout, E. T. Oppenheimer u. M. Willhite: Cancer Res. 2 , 237(1957)- 12. Pott, P. : zit. b. W. Fischer, Handb. Allg. Path. Bd. 6, III (1956)- 13. Rajewski, B., A. Schaub u. G. Kahlau: Naturwiss. 31, 17o(1943)- 14. Schürck, O. : Studien über Praecancerosen mit bes. Berücksichtigung des exper. Röntgenkarzinoms- 15. Turner, F. C. : J. Nat. Cancer Inst.(Bethesda), 2, 81(1941)- 16. Uhlmann, G. Habilitationsschrift 1959, S. 3o, S. 137- 17. Virchow, R. : E. Letterer: Allg. Path. S. 556, Hamperl, H. Lehrb. d. Allg. Path. S. 242- 18. Yamagiwa, K. u. K. Ichikawa: Mitt. Med. Ges. Tokyo 15, 295 (1915), Butenandt, A.:Cancerogene Stoffe: Verh. dtsch. path. Ges.(35. Tagg.)-

Dietrich Hilweg
Medizinalassistent
z.Z. Hamburg- Othmarschen
Holbeinstrasse 9

Hamburg, den 26. Juni 1961

VII) Lebenslauf.

Am 21. 9. 1932 wurde ich als Sohn des damaligen Oberarztes und Facharztes für Neurologie Dr. med. Hans- Dietrich Hilweg und seiner Ehefrau Cilly, geb. Knaute, in Lauenburg/ Pommern geboren.
Nach vierjähriger Grundschulzeit besuchte ich bis zur Reifeprüfung im März 1954 den mathematisch-naturwissenschaftlichen Zweig einer Oberschule, zuletzt in Brake/ Oldenburg.
Anschliessend begann ich das vorklinische Studium an der Universität zu Göttingen und setzte es nach zwei Semestern in Marburg/ Lahn fort, wo ich im Oktober 1956 das vorklinische Examen bestand.
Das folgende klinische Studium absolvierte ich an der Göttinger und seit Mai 1957 an der Hamburger

Universität. Im November 1959 bestand ich hier die „ ärztliche Prüfung" mit dem Gesamturteil „ gut".

Während meiner bisherigen Tätigkeit als Medizinal= assistent arbeitete ich über zehn Monate auf der internen Abteilung des Krankenhauses Tabea in Hamburg- Blankenese und anschliessend vier Monate in der gynaekologisch- geburtshilflichen Abteilung des gleichen Krankenhauses.
Augenblicklich bin ich als Medizinalassistent im Hafenkrankenhaus Hamburg beschäftigt und habe anschliessend die Absicht, während der noch ver= bleibenden freien Medizinalassistentenzeit auf der I. Medizinischen Abteilung der Universitätsklinik Hamburg- Eppendorf zu arbeiten.
Während des letzten klinischen Semesters und in der darauffolgenden Zeit schrieb ich meine experimentelle Arbeit, auf Anregung von Herrn Dozent Dr. med. Uhlmann aus der Universitätsfrauenklinik Hamburg- Eppendorf, über das vorliegende Thema.

Druck: Photo-Copie GmbH Hamburg 1